维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)02-0171-04

全息元法制定多指标参考值范围研究

王润华[1]，田小兵[2]

(1. 重庆医科大学卫生统计学教研室 重庆 400016; 2. 川北医学院卫生学教研室 南充 637000)

【摘 要】目的：本文提出了一种制定多元参考值范围的新方法——全息主成分叠加复元法(简称全息元法)。用以降低多个单变量参考值范围联合判断所产生的高假阳性率、改善传统多元方法对变量正态性和（或）指标独立性的严格要求、为多元参考值范围的临床运用拓展更大的空间。方法：采用该法将n个m维多指标数据转换为n个全息主成分值TZ，再针对n个一维TZ值应用正态近似法或百分位数法制定相应的参考值范围；并将单指标法、4种其它多元方法及该法对儿童发育资料应用结果作比较。结果：本法识别阳性率最接近5%的理论水平、为5.02%、检出假阳性率为适中、为0.85%、其假阴性率水平符合应用实际要求。结论：本法理论依据充分、并具有（1）不丢失任何信息、（2）既适用于正态分布资料，亦适用于偏态分布资料、（3）允许指标间存在任何程度的相关性等多个优点。因此值得推广使用。

【关键词】多元参考值范围；主成分分析；假阳性；假阴性

【中国图书分类法分类号】R195.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2000-04-06

A new method for constructing multivariate reference ranges: full information analysis

WANG Run-hua. et al

(Department of Medical Statistics, Chongqing Medical University)

【Abstract】 *Objective*: A new method named full information principal component analysis (simplified as full information analysis) for constructing multivariate reference ranges is presented, by which the high frequency of false positive is reduced when several laboratory test results are interpreted by comparing each single test result with corresponding reference intervals. The requests of multivariate Gaussian distribution and /or independence of tests by general multivariate analysis is lowered. *Methods*: Reference range of m one-dimensional TZ, which is transformed from n m-dimensional data by the new method, is constructed using parametric or non-parametric method, and comparing between the results of single variable, 4 other multivariable approaches and the new method when applying to the children' s general physical examination data is also presented. *Results*: The new method has the highest efficiency in reducing false frequency(13.2%), the lowest difference between the actual and the expected positive probability(0.02%), a suitable false positive frequency by which the hidden abnormal data can be accurately found, and the discriminating frequency is in accordance with the actual rule. *Conclusion*: No demands on the distribution and the maximum tolerance to the correlation of variables, no information missed and easily applied are characterized by this method and the comparing also showed that it is superior to the others. So the new method is worth applying.

【Key words】 Multivariate reference ranges; Gaussian distribution; False frequency

评价生长发育或临床诊断疾病等，仅依据单一指标参考标准具有片面性，若多个单一指标同时分别应用，则导致总异常率增加[1]。医学实践迫切要求提供简单可行的制定多指标参考值范围方法。近20年来，国内外学者曾研究报告过为数不多的多元参考值制定方法，但皆因理论艰涩、过程复杂，要求资料满足条件严格、缺乏可操作性和适用面窄而束之高阁。本文提出用全息主成分叠加复元方法(简称全息元法)制定多指标参考值范围，有效地克服了传统单指标法和已提出的多元法的缺陷，经实例应用和方法对比获得了满意效果，认为值得推广使用。现将该法原理和应用研究结果报告如下。

作者介绍：王润华（1944- ），男，北京人 教授，

主要研究方向 多元统计方法在医学研究中的应用。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 方法原理与资料

1.1 全息元法的原理及特点 令TZ为全部主成分[2]叠加值

由：$TZ=\sum_{i=1}^{m}\tilde{z}_i=\sum_{i=1}^{m}\sum_{j=1}^{m}\tilde{b}_{ij}\tilde{x}_j=\sum_{i=1}^{m}\sum_{j=1}^{m}\tilde{b}_{ij}\frac{x_j-\bar{x}_j}{S_j}$

得：$TZ=-\sum_{i=1}^{m}(\sum_{j=1}^{mj}\frac{\tilde{b}_{ij}}{S_j}\bar{x}_j)-\sum_{i=1}^{m}(\sum_{j=1}^{mj}\frac{\tilde{b}_{ij}}{S_j})x_j$ <1>

通过<1>式，每一个体多指标数据，可转变为TZ值。这意味着全息元法的作用本质是变多元为一元数据。

该方法的特点是：(1)全息性：TZ已概括了个体全部指标变量的方差信息，n个TZ值即概括了n个个体的全部方差信息，故无信息丢失。(2)对定量指标变量分布无选择性：无论TZ符合正态或非正态分布，均可采用相应的单指标参考值范围计算方法处理。若TZ符合正态，则用正态近似法，若TZ呈单峰偏态，可采用百分位数法处理。(3)对定量指标变量间相关性无要求：无论原始指标变量间相关程度高或低，均有V(TZ)=m(4)TZ表达式直观、简捷、易理解、易操作。

1.2 资料

资料来源于重庆市某医院防保科专职医师对管辖区1岁儿童(出生日期相差不超过15天)的常规体检项目，共5个指标，即：身高、坐高、体重、胸围和头围。其中男童309例，女童302例，无缺失值。在SAS 6.12支持下，两次独立录入数据，建立数据库，经核对无误。原始资料经异常值检验，无异常值发现。为了获得正态性样本，以利于与其它制定多元参考值范围的方法进行比较，作者采用了两种处理：(1)对原始资料5个指标数据均采用随机叠加均数为1标准差为1的正态随机数称为“修正数据”，达到了正态化($P>0.15$)；(2)以修正数据男、女童5个指标的样本平均值和标准差为基准参数，应用SAS进行正态模拟抽样，获得男、女童5个指标的模拟样本数据各1000例。

1.3 6种制定95%参考值范围方法的比较

分别以单指标法及多元分析方法中的方差方程法[3]、容许区间法[4]、多维标度法[3]、压缩变量法[5]和全息元法对上述611例修正数据及2000例模拟正态数据的单元及多元参考值范围进行计算，并对个体数据进行识别评定。6种方法的比较采用三个指标：(1)4种样本(男、女童的修正数据和男、女童模拟数据)平均总阳性率(%)；(2)4种样本的平均“假阳性率”(%)；(3)4种样本的平均“假阴性率”(%)。

1.4 假阳性数据分析

对经5个指标单元95%正常值范围确定为界内(5阴)的个体，由各种多元法95%参考范围识别为界外(阳性)的情况进行分析，以考核多元法对“隐性异常数据”的识别能力。

1.5 全息元法(百分位数)对男、女童原始资料分析。

2 结 果

2.1 全息元法TZ 95%参考值范围对单指标95%参考值范围判定结果的识别情况，见表1。

2.2 全息元法与单元法及4种多元95%参考值范围确定方法的比较，见表2。

表1 全息元法与单元法对1岁男、女童修正数据及模拟数据识别情况($\bar{x}\pm1.96s$范围)

		单元（指标）法												
		修正数据							模拟数据					
		5阳	4阳	3阳	2阳	1阳	5阴	合计	5阳	4阳	3阳	2阳	1阳	5阴	合计
全息元法	界外	2	4	5	4	15	3	33	0	6	11	22	44	15	98
	界内	0	0	2	16	65	495	578	0	0	10	43	237	1612	1902
合计		2	4	7	20	80	498	611	0	6	21	65	281	1627	2000
识别率(%)		100	100	71.4	20.0	18.8	0.6	5.4	100	100	52.4	33.8	15.7	0.92	4.9

注：5阳表示单元法5个指标的参考值范围同时定为界外阳性，其余义同。5阴则是5个指标的参考值范围同时定为界内阴性。

表2 对2611例生长发育数据单元法与5种多元95%参考值确定方法识别($\bar{x}\pm1.96s$范围)效果的比较

	平均总阳性率（%）	平均假阳性率（%）	平均假阴性率（%）				
			5阳	4阳	3阳	2阳	1阳	合计
单元法	18.61							
方差方程法	7.47	0.89	0	10.0	10.71	20.00	73.96	59.26
容许区间法	4.33	1.32	0	30.0	50.00	68.24	82.55	76.75
多维标度法	5.59	0.52	0	0.0	32.14	45.88	83.93	72.22
压缩变量法	4.90	0.42	0	20.0	28.57	52.94	83.93	73.66
全息元(正态法)	5.02	0.85	0	0.0	42.86	69.41	83.66	76.75

维普资讯 http://www.cqvip.com

确定多指标参考值范围时，平均总阳性率以最接近5%为佳；平均假阳性率不宜过高或过低，过高易发生误诊、过低则不易发现隐性异常值；平均假阴性率中、若将5个指标作等权重看待、5阳和4阳两种情况、应取最低为佳、2阳和1阳两种情况、应取偏高为佳，对于3阳而言，似以接近50%为适宜。

2.3 全息元法"假阳性"结果描述，见表3。

2.4 全息元TZ百分位数法对611例原始数据的识别结果，见表4。

3 讨 论

制定医学参考值范围的课题普遍存在于医学研究各领域中，又由于随时间、仪器、方法、指标、人群的不同和变化，不断需要重新探索。因此其重要性不言而喻。直到目前为止，人们仍然停留在应用单指标参考值范围来考核生物学指标的"正常"或"异常"。本文的研究结果已经说明，若分别以5个生长发育单--指标的95%正常参考值范围进行判定，则总阳性率高达18.61%，当各指标相互独立时，其理论总阳性率为$1-(1-0.05)^5=22.62\%$，实际与理论差值是身体发育5个指标存在一定相关性所致。这是单指标参考值范围联合应用的主要缺点、且随指标数的增多、理论总阳性率亦会大幅度上升。鉴于此，国内外统计学者不断探索应用多元方法来制定多指标医学参考值范围。就目前已见于文献的方法而言，其共同点是使多指标识别总阳性率接近5%的理论水平，这是成功的一面。但由于已提出的几种多元方法存在以下共同的缺点：(1)理论艰涩且方法复杂；(2)对资料正态性、指标独立性或相关性有较严格要求；(3)基于主成分分析或因子分析的某些方法如多维标度法、压缩变量法对指标相关性条件要求上更为明显、且需要对主成分和因子有明确的专业解释、否则难于立论及应用。所有这些阻碍了多元参考值范围制定方法的普及与推广。因此必然导致其束之高阁而缺乏生命力。本文提出全息元法制定多元参考值范围的方法是一种化多元为一元的思维模式。在原理阐述中作者已经指出，该法具有全息性，对分布的无选择性、对指标相关的最大宽容性。从分析结果可以看出，全息元法平均总阳性率最接近理论总阳性率5%，为5.02%，其假阳性率与方差方程法接近为0.85%，较为适中。

应用全息元法时，实际工作者只需将n个多维原始指标数据代入相应建立的多元方程得到n个TZ值与求得的TZ值的95%参考值范围比较即可进行判定正常或异常，如深入究其异常指标，可再参考各指标单一95%参考值范围，以阐明其专业含义。多元法都存在微量的假阳性，这不能视为缺点。作者在研究分析中发现、假阳性多数为指标全高或全低且至少1个指标接近单元95%参考值范围上限或下限，少数则为指标大小方向相反的状况，从正常生长发育综合分析，这样的儿童应属不匀称发育型，实属可疑异常之列。在这个意义上讲，假阳性率居中的全息元法应被认为是较好的方法，它发现"隐性异常数据"适度，并且使实际工作者能给予合理

表3 全息元法对2611例数据识别中出现的18例"假阳性"结果

组别	发育情况	频数	%
A	5指标同时低于平均值（至少1个指标接近低临界）	5	27.8
B	5指标同时高于平均值（至少1个指标接近高临界）	8	44.4
C	不匀称发育*	5	27.8
	合 计	18	100.0

*4例为身高偏低、其它4指标高于平均值，1例为胸围偏小，其它指标高于平均值。

表4 全息元法与单元法对1岁男、女童实测非正态数据识别情况(百分位数法)

组别		单元（指标）法												
		1岁男童							1岁女童					
		5阳	4阳	3阳	2阳	1阳	5阴	合计	5阳	4阳	3阳	2阳	1阳	5阴	合计
全息元法	界外	1	1	3	1	6	4	16	3	2	1	2	3	4	15
	界内	0	0	0	3	26	264	293	0	0	0	4	21	262	287
合计		1	1	3	4	32	268	309	3	2	1	6	24	266	302
识别率(%)		100	100	100	25.0	18.8	1.5	5.18	100	100	100	33.3	12.5	1.5	4.97

维普资讯 http://www.cqvip.com

的专业解释。多元方法确定的参考值在降低单元法联合应用产生较高阳性率的同时，必然会出现“假阴性”，这种情况要作具体分析。如果对各指标作等权重看待，一种好的多元方法在以下三种情况时，应呈现不同的“假阴性率”：(1)当全部或大多数单指标参考值范围同时认定为“异常”的个体数据，多元方法亦应识别出来为“异常”，体现其敏感性，其“假阴性率”应以最低为佳；(2)当仅有极少指标同时认定为“异常”的个体数据，多元方法理应确定为“非异常”，其“假阴性率”应以较高为佳；(3)对于有近半数指标同时认定为“异常”的个体数据，客观地讲，多元方法难于识别，其“假阴性率”必然波动于40%～60%之间。全息元法对2611例数据识别结果(见表2)明显体现了这一规律，且相对最优。

综上所述，全息元法作为多元参考值判定方法具备了诸多优点且无论与单元法和各种多元法比较均显示了满意的结果。

参 考 文 献

[1] Boyd, Lacher the multivariate reference ranges: an alternative of multi-test profiles(J). Clin.chem 1982;28(2): 259-265.

[2] 黄正南. 医用多因素分析[M]. 第3版，长沙：湖南科学技术出版社，1995;193-218.

[3] 田凤调，祝绍琪. 医学正常值的统计研究方法[M]. 第1版，北京：人民卫生出版社，1990;157-202.

[4] Winkel multivariate analysis and expert system[J] Scan. J Clin. Invest 1994; 54(Suppl 219):12-24

[5] Hekking a computer program for constructing multivariate reference models[J] Computer methods and programs in biomedicine 1997; 53:191-301.

(上接第170页)

知识讲解和性咨询等治疗的基础上、阴茎海绵体内注射血管活性药物，能快速诱发阴茎勃起，有助于消除影响勃起的心理因素，帮助患者恢复阴茎勃起的信心和完成正常的性生活、是一种简单、有效的治疗方法。

参 考 文 献

[1] Carrier S, Brock G, Kour NW. et al. Pathophysiology of erectile dysfunction[J]. Urology .1993;42:468-481.

[2] Hartmann U. Psychological subtypes of erectile dysfunction: result of statistical analyses and clinical practice[J]. World J Urol. 1997;15(1):56-64.

[3] NIH. Consensus Development Panel on impotence. Impotence[J]. JAMA. 1993;270:83-90.

[4] Lue TF. Physiolgly of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism[M].In: Walsh PC,Retik AB, Vaughan ED, et al.Eds.Campbell's Urology.7thed. Philadelphia, Saunders,1998;1157-1179.

[5] 陈 斌，王益鑫，韩银发，等. 青年男子心因性勃起功能障碍治疗初探[J]. 男科学报，1998;4(2):93-94.

[6] Lue TF, Brideruck G. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism[M]. In: Walsh PC,Retik AB, Vaughan ED, et al.Eds.Campbell's Urology.7thed. Philadelphia,Saunders.1998;1181-1214.

[7] Virag R, Frydman D, Legman M, et al. Intracavernous injection of papaverine as a diagnostic and therapeutic method in erectile failure[J]. Angiology, 1984;35(2):79-87.